



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **10 NOV. 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

|  |                      |  |      |
|--|----------------------|--|------|
| <b>7 FEV 2003</b> <small>conservé à l'INPI</small><br>REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>75 INPI PARIS</b><br>UEU <b>0301440</b><br>N° D'ENREGISTREMENT<br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE<br>PAR L'INPI <b>07 FEV. 2003</b> |                      | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE<br/>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br><br>AVENTIS PHARMA S.A.<br>Direction Brevets<br>20 Avenue Raymond Aron<br>92165 ANTONY CEDEX   |      |
| <b>V s références pour ce dossier</b><br>(facultatif) FRAV2003/0003  |                      |  |      |
| <b>C nfirmation d'un dépôt par télécopie</b>   |                      | <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie   |      |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>  |                      | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |      |
| Demande de brevet  |                      | <input checked="" type="checkbox"/>  |      |
| Demande de certificat d'utilité  |                      | <input type="checkbox"/>   |      |
| Demande divisionnaire  |                      | <input type="checkbox"/>   |      |
| <i>Demande de brevet initiale</i><br><i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>  |                      | N°   | Date |
|  |                      | N°   | Date |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>  |                      | <input type="checkbox"/>   | Date |
|  |                      | N°   | Date |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br>APPLICATION DU 2-CYANO-10-(2-METHYL-3-(METHYLAMINO)PROPYL) PHENOTHIAZINE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE COMME MÉDICAMENT   |                      |  |      |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b><br>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE<br>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE<br>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  |                      | Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br>Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br>Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |      |
| <b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>  |                      | <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique   |      |
| Nom ou dénomination sociale  |                      | AVENTIS PHARMA S.A.  |      |
| Prénoms  |                      |  |      |
| Forme juridique  |                      | Société Anonyme  |      |
| N° SIREN   |                      | 3 0 4 4 6 3 2 8 4  |      |
| Code APE-NAF   |                      |  |      |
| Domicile ou siège  | Rue                  | 20 Avenue Raymond Aron   |      |
|  | Code postal et ville | 92 165 ANTONY  |      |
|  | Pays                 | FRANCE   |      |
| Nationalité  |                      | FRANCAISE  |      |
| N° de téléphone (facultatif)   |                      | 01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14   |      |
| Adresse électronique (facultatif)  |                      | www.aventis.com  |      |
| <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, c chez la case et utilis z l'imprimé «Suite»  |                      |  |      |



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

**BR2**

7 FEV 2003  
RESERVÉ À L'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE 75 INPI PARIS

LIEU 0301440

N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

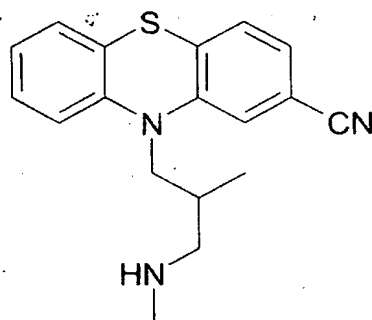
|   |                      |  |
|---|----------------------|--|
| <b>6 MANDATAIRE (sily alien)</b>  |                      |  |
| Nom   |                      | ROUSSEAU   |
| Prénom  |                      | Pierrick   |
| Cabinet ou Société  |                      | AVENTIS PHARMA S.A.  |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel   |                      |  |
| Adresse   | Rue                  | Direction Brevets<br>20 Avenue Raymond Aron  |
|   | Code postal et ville | 92 16 15 ANTONY CEDEX  |
|   | Pays                 | FRANCE   |
| N° de téléphone (facultatif)  |                      | 01 49 91 53 12   |
| N° de télécopie (facultatif)  |                      | 01 55 71 72 91   |
| Adresse électronique (facultatif)   |                      | pierrick.rousseau@aventis.com  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>  |                      | Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques   |
| Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes   |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>   |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)   |
| Établissement immédiat ou établissement différé   |                      | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   |
| Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)   |                      | Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non   |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>  |                      | <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences  |
| Le support électronique de données est joint  |                      | <input type="checkbox"/>   |
| La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe |                      | <input type="checkbox"/>   |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |                      |  |
| <b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (N m et qualité du signataire)</b>  |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  |
| ROUSSEAU Pierrick   |                      |  |

Application du 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine  
ou un sel pharmaceutiquement acceptable comme médicament

Application du 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine pour obtenir un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil.

- 5 La présente invention concerne l'utilisation du 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil, des troubles anxieux (anxiété généralisée, trouble panique avec ou sans agoraphobie, état de stress post traumatique, trouble
- 10 anxieux du à une affection générale, trouble d'adaptation avec humeur anxieuse, état de stress aigu, trouble anxieux non spécifique, anxiété mineure, trouble anxieux induit par une substance...), troubles de l'humeur (épisode dépressif majeur, épisode maniaque, épisode mixte, troubles bipolaires, trouble de l'humeur non spécifique, trouble dépressif non
- 15 spécifique), trouble mixte anxiété dépression, états psychotiques aiguës et chroniques (schizophrénie, trouble schizophréniforme, trouble schizo-affectif, trouble délirant, trouble psychotique bref, trouble psychotique du à une substance, trouble psychotique non spécifique, trouble psychotique dû à une affection médicale générale), troubles du comportement (agitation, agressivité
- 20 ...), dépendance et sevrage à une substance (nicotine, alcool, benzodiazépine, cocaïne, cannabis, hallucinogènes, amphétamines), les événements extra-pyramidaux induits par les antipsychotiques (traitement préventif et/ou curatifs), traitement des dimensions symptomatiques aux cours des états psychotiques aiguës ou chroniques en mono thérapie ou en
- 25 association avec d'autres antipsychotiques.

2



(I)

Il connu de l'art antérieur de 1959 Brit 805,886 que les produits dérivés de 10-phénothiazine peuvent être utilisé comme inhibiteur de système nerveux végétatif. Le procédé d'obtention de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-  
5 (méthylamino)propyl) phénothiazine (I) est décrit dans Brit 805,886.

Plus particulièrement la présente invention concerne l'utilisation du 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour obtenir un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil.

10 Les troubles du sommeil touchent environ 30 à 35% de la population selon une enquête de G. D. Mellinger (Arch.Gen. Psychiatry 1985, 42, 225-232).

Cette maladie est actuellement traitée principalement avec des benzodiazépines hypnotiques ou benzodiazépines apparentées, les antihistaminiques H1, des neuroleptiques sédatifs. En développement, il  
15 existe des molécules agissant sur des récepteurs de type histaminiques H3 ou serotoninergiques de type 5-HT2a.

Il a été trouvé que le 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) présente un profil de fixation intéressant sur les récepteurs avec une très bon ratio d'affinité sur 5-HT2a/D2 et une excellente sélectivité  
20 sur le récepteur muscarinique M1 par rapport aux autres récepteurs muscariniques M2 et M3. Ces résultats permettent d'affirmer que le 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine à un très bon profil de tolérance avec en particulier moins d'effets extra-pyramidaux et moins

d'effets anticholinergiques. En effet selon Can. J. Psychiatry 2002, 47(1) : 27-38 le risque de survenue d'évènements extrapyramidaux sous antipsychotique est inversement proportionnel au taux de fixation sur les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et au ratio d'affinité 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub>. Par ailleurs, le 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> dont le rôle dans les troubles anxieux est actuellement bien établi .

Les résultats de cette étude de fixation sur ces différents récepteurs membranaires de neuromédiateurs centraux d'origine humaine sont représentés dans le tableau 1.

| Récepteurs             | 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine |         |
|------------------------|---|---------|
|                        | IC <sub>50</sub> (nM)                                     | Ki (nM) |
| D <sub>2</sub> (h)     | 31  | 12      |
| M <sub>1</sub> (h)     | 21  | 17      |
| M <sub>2</sub> (h)     | 368   | 251     |
| M <sub>3</sub> (h)     | 5490  | 3920    |
| 5-HT <sub>1A</sub> (h) | 460   | 184     |
| 5-HT <sub>2A</sub> (h) | 9.0   | 1.5     |
| 5-HT <sub>2c</sub> (h) | 23  | 8.5     |
| H <sub>1</sub> (h)     | 22  | 9.3     |

Tableau 1

Ces excellents résultats permettent de dire que les effets secondaires seront réduits par rapport aux produits déjà existants.

L'activité sédatrice du produit a été réalisée avec des souris selon un test d'actimétrie. L'actimètre est un appareil composé de 6 cages transparentes dans lesquelles les animaux sont placés individuellement. Des cellules photoélectriques permettent la détection des mouvements dans les cages (par coupure du faisceau). L'activité motrice spontanée est enregistrée pendant 10 minutes. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne et de pourcentage d'activité par rapport au lot témoin. Les résultats sont exprimés dans le tableau 2.

| Doses mg/kg              | 0.75 | 1   | 2   | 4  |
|--------------------------|------|-----|-----|----|
| % d'activité /<br>témoin | 61%  | 63% | 26% | 9% |

Tableau 2

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments sont constitués par 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale ou parentérale.

La présente invention concerne l'utilisation du 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou un sel pharmaceutiquement



acceptable de ce composé pour la préparation de compositions pharmaceutiques

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de

compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

- 5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 10 et 300 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 et 300 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

- 10 Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

#### Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 25 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|    |                       |         |
|----|-----------------------|---------|
|    | Produit               | 25mg    |
| 15 | Lactose.              | 60mg    |
|    | Amidon de blé.        | 45 mg   |
|    | Silice hydraté        | 4.5 mg  |
|    | Acide alginique       | 2.25 mg |
|    | Talc                  | 0.75 mg |
| 20 | Stéarate de magnésium | 0.90mg  |

#### Exemple B

On prépare une solution injectable contenant 1 g de produit actif ayant la composition suivante :

|    |                  |      |
|----|------------------|------|
|    | Produit          | 1g   |
| 25 | Acide ascorbique | 0.1g |

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Monothioglycérol                | 0.3g      |
| Polyoxyéthylène glycol 400      | 0.02g     |
| Eau pour préparation injectable | qsp 100ml |

- 5 L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles du sommeil consistant à mélanger 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

## Revendications

- 1 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil.
- 5 2 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné au traitement des troubles anxieux.
- 3 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un  
10 médicament destiné au traitement des troubles de l'humeur.
- 4 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné au traitement des troubles mixtes anxiété dépression.
- 5 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine  
15 (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné au traitement d'un état psychotique aiguë et chronique.
- 6 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un  
20 médicament destiné au traitement de la dépendance et sevrage à une substance.
- 7 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné au traitement des événements extra-pyramidaux induits par les antipsychotiques.
- 25 8 Utilisation de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un

médicament destiné au traitement des dimensions symptomatiques aux cours des états psychotiques aiguës ou chroniques en mono thérapie ou en association avec d'autres antipsychotiques.

5 9 Application selon la revendication 1 à 8 pour obtenir un médicament comprenant 10 à 300 mg de 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine (I) ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10 10 - Procédé de préparation d'un médicament utile pour le traitement des troubles du sommeil caractérisé en ce que l'on mélange 2-cyano-10-(2-méthyl-3-(méthylamino)propyl) phénothiazine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

|   |                      |                               |
|---|----------------------|-------------------------------|
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>  |                      | FRAV2003/0003                 |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>   |                      | 0301640                       |
| <b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>   |                      |                               |
| APPLICATION DU 2-CYANO-10-(2-METHYL-3-(METHYLAMINO)PROPYL) PHENOTHIAZINE OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE COMME MEDICAMENT       |                      |                               |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>   |                      |                               |
| AVENTIS PHARMA S.A.<br>20 Avenue Raymond Aron<br>92160 ANTONY   |                      |                               |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>  |                      |                               |
| <b>1</b>  | Nom                  | DIB                           |
|   | Prénoms              | Michel                        |
| Adresse   | Rue                  | 30 rue Clisson                |
|   | Code postal et ville | 75013 PARIS                   |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                               |
| <b>2</b>  | Nom                  | HAMEG                         |
|   | Prénoms              | Ahcene                        |
| Adresse   | Rue                  | 107 Avenue du Général Leclerc |
|   | Code postal et ville | 92125 LA GARENNE COLOMBE      |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                               |
| <b>3</b>  | Nom                  |                               |
|   | Prénoms              |                               |
| Adresse   | Rue                  |                               |
|   | Code postal et ville |                               |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |                               |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. |                      |                               |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br><b>(Nom et qualité du signataire)</b>         |                      |                               |
| Antony, le 7 Février 2003<br><br>ROUSSEAU Pierrick  |                      |                               |